

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**EXTRACCIÓN DE PECTINAS DEL GÜISQUIL (*Sechium edule var. nigrum spinosum*) PARA DETERMINAR SU UTILIZACIÓN COMO RECUBRIMIENTO PELICULAR DE COMPRIMIDOS**

María Fernanda Vargas Tenaz

Química Farmacéutica

Guatemala, Abril del 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



**EXTRACCIÓN DE PECTINAS DEL GÜISQUIL (*Sechium edule var. nigrum spinosum*) PARA  
DETERMINAR SU UTILIZACIÓN COMO RECUBRIMIENTO PELICULAR DE COMPRIMIDOS**

Informe de Tesis

Presentado por

María Fernanda Vargas Tenaz

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Abril del 2018

## **JUNTA DIRECTIVA**

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad de San Carlos de Guatemala**, mi alma mater, templo de cultura y saber en el que se forjaron mis conocimientos, siempre te defenderé y te llevaré en el corazón.

A la **Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por ser mi segundo hogar en el que adquirí nuevos conocimientos, nuevas amistades y experiencias inolvidables que serán de ayuda para ser una buena profesional.

A mis **catedráticos**, por ser fuente de los conocimientos que me ayudarán a ser profesional en nuestra licenciatura, muchas gracias.

A **mi Asesor, Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi**, por compartir todos sus conocimientos en la asesoría de este trabajo, por su paciencia y apoyo en todo momento.

A **mi Revisor, Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives**, por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación.

A **mis Padres, Erick Josué Vargas y Marta Julia Tenaz**, por su amor, comprensión, aliento y sobre todo por su apoyo durante toda la carrera para lograr terminar esta etapa de mi vida.

A mis abuelitos, **Sara Díaz y Policiano Tenaz**, por brindarme sus consejos y su amor, ya que ustedes son partícipes de esto logro.

## ACTO QUE DEDICO A

A **Dios**, porque eres el Creador de todo en esta Tierra, gracias por darme la vida, por ser mi Padre y guía, por la oportunidad de finalizar este logro, y por bendecirme al tener una familia unida y muy buenos amigos.

A **mis Padres, Marta Julia y Erick Josué**, les dedico este logro mis queridos padres. Gracias por su esfuerzo, amor, dedicación, paciencia, consejos, sacrificios y ejemplo de vida, por apoyarme y alentarme en la lucha para cumplir mis sueños. Los amo

A mis abuelitos, **Sara Díaz, Policiano Tenaz (Q.E. P.D.), Lusalba Vargas y Ramón Alegría**, gracias por ser mis segundos padres, por cuidarme, aconsejarme y estar para mí en todo momento, son un regalo de Dios para mi vida, ustedes fueron partícipes de este logro y se los dedico. Los amo

A **mis tíos y tías, Blanca, Judith, Luis, Jorge, Vinicio, Mildred, Javier, Cesia y Alicia**, gracias por alentarme a seguir adelante, por brindarme siempre una sonrisa y un consejo cuando lo necesité, los quiero mucho y les dedico este logro también.

A **mis primos y primas**, Marlen, Estuardo, Lucy, Sergio, Lisete, Fabricio, Venecio, Luis, Javier, Sebastián, Luisfer, Gaby, Gustavo, Alejandra, Sofía, Fati, Xime, Rodri, Fabricito, Jeffrey, Kevin, Bryan, Mayerli, Julio, Omar y Jessica. Son los hermanos que nunca tuve, gracias por alegrarme en cada reunión y por ese amor y cariño que nos tenemos. Los quiero.

A mi novio, **Bryan Morales**, gracias por compartir conmigo el amor que tienes, tus consejos, tu aliento y tu paciencia. Te amo.

A mi amiga, **Ana Mercedes Aquino**, gracias por ser mi cómplice en todo momento, por tu apoyo, y motivación para que lográramos salir adelante, sos una gran persona, te quiero mucho.

A **mis amigos** de infancia y de la Universidad, Rebeca, Saraí, Douglas, Alina, Gabriel, Kevin, Francisco, Tony, Marco, Andrea, Katy, Vivian, Mafer y Majo, gracias por todos esos momentos compartidos, esas risas y noches de desvelo. Los quiero mucho.

A **todas las personas** que he conocido a lo largo de mi vida universitaria y que de alguna forma hicieron esta etapa inolvidable, Muchas Gracias.

## ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	3
3.	ANTECEDENTES .....	5
3.1	El güisquil.....	5
3.2	Pectinas .....	7
3.3	Comprimidos .....	11
4.	JUSTIFICACIÓN.....	15
5.	OBJETIVOS .....	16
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	16
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
6.	HIPÓTESIS.....	17
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
7.1	UNIVERSO Y MUESTRA.....	18
7.2	MATERIALES .....	18
7.3	MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS .....	20
7.4	DISEÑO DE INESTIGACIÓN.....	26
8.	RESULTADOS .....	27
9.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	33
10.	CONCLUSIONES .....	37
11.	RECOMENDACIONES .....	38
12.	REFERENCIAS.....	39
13.	ANEXOS .....	41

## 1. RESUMEN

La investigación se realizó con el propósito de determinar la factibilidad del uso de las pectinas del güisquil como recubrimiento pelicular de comprimidos, debido a las propiedades plastificantes que estos compuestos presentan. Se inició con la extracción a partir de 426.36 gramos de materia vegetal seca (fruto) donde se obtuvieron 85.10 gramos de pectinas, lo que representa un porcentaje de rendimiento de 19.95%.

Se efectuó un análisis para comparar los costos de las pectinas y las materias primas que se utilizan actualmente para realizar el recubrimiento pelicular de comprimidos. Se determinó que el costo de las pectinas es mayor que el de los éteres de celulosa y alcohol polivinílico. Al realizar la comparación con los acrilatos, se observó que el costo de las pectinas es menor; por lo tanto es factible utilizar las pectinas como materia prima en alternativa a los compuestos que se utilizan en la actualidad.

Se llevaron a cabo los análisis para determinar la calidad de las pectinas, los cuales cumplieron con las especificaciones establecidas en la USP XXX, indicando que las pectinas eran aptas para uso farmacéutico.

Para poder probar las pectinas de güisquil, se procedió a la formulación y granulación en húmedo de cinco lotes de comprimidos de acetaminofén a los cuales se les realizaron los controles de calidad según las especificaciones de la USP XXX, los cinco lotes cumplieron. Luego, se continuó con la fabricación de los cinco lotes de comprimidos a los cuales se realizaron ensayos de control de calidad en proceso y al finalizar la producción de los mismos siguiendo las especificaciones establecidas por la USP XXX, los resultados indicaron que los comprimidos cumplían con los parámetros de calidad suficientes para poder recubrirlos posteriormente con las pectinas del güisquil.

Se procedió a realizar pruebas previas de solución de pectinas, y se determinó que una solución hidroalcohólica al 5% funcionaba adecuadamente para el recubrimiento de los comprimidos. Se inició con el recubrimiento de los cinco lotes de comprimidos con las soluciones de pectinas, durante el proceso se observó que el utilizar aire a temperatura ambiente para el secado de las pectinas sobre los comprimidos es ideal.

Los lotes de comprimidos 1 y 2 se recubrieron con cuatro cubiertas de pectinas de güisquil. Se realizaron las pruebas de desintegración y se obtuvo que los comprimidos de estos lotes se desintegraron en promedio a los 290 y 218 segundos respectivamente. Al comparar este resultado con el tiempo de desintegración de los comprimidos sin recubrir que fueron de 87 y 58 segundos en promedio, se observó que el tiempo se retarda tres veces más. Los lotes de comprimidos 3, 4 y 5 se recubrieron con cinco cubiertas de pectinas de güisquil, se obtuvo que el tiempo de desintegración en promedio de estos lotes fue de 471, 444 y 259 segundos respectivamente; al comparar estos resultados con el tiempo de desintegración de los comprimidos sin recubrir que fueron en promedio de 82, 72 y 44 segundos, se determinó que el tiempo se retarda seis veces más. Por lo tanto, luego de analizar los resultados, se determinó que las pectinas del güisquil tienen la capacidad de retardar efectivamente los tiempos de desintegración de los comprimidos, razón por la cual las pectinas podrían ser buenos candidatos para poder utilizarse como materia prima de recubrimiento pelicular.

Posteriormente, se realizó un análisis estadístico con los resultados obtenidos de las pruebas de desintegración utilizando una T de Student a una cola. Los lotes se analizaron en dos grupos, los que contenían cuatro cubiertas y los que contenían cinco. Los resultados del análisis estadístico con un nivel de confianza del 95% indicaron que las pectinas del güisquil pueden utilizarse como materia prima para recubrimiento pelicular ya que retardan notablemente el tiempo de desintegración de los comprimidos cubiertos.

Por último, para determinar la relación entre el tiempo de desintegración y las capas de recubrimiento pelicular de pectinas de güisquil se graficaron los resultados y se observó que el tiempo de desintegración aumenta notablemente cuando se aplican cuatro y cinco cubiertas de pectinas de güisquil sobre los comprimidos. Se aplicó una regresión lineal y se obtuvo un valor del coeficiente de correlación de 0.9949, lo que indica que la cantidad de cubiertas de pectinas de güisquil están relacionadas directamente con el aumento en el tiempo de desintegración de los comprimidos. Lo que quiere decir que a medida que se aplique una cantidad mayor de cubiertas, las pectinas podrían actuar como recubrimiento entérico, ya que el tiempo de desintegración seguirá aumentando proporcionalmente.

## 2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad los polímeros que presenten buena adherencia, viscosidad y alta solubilidad pueden utilizarse como materias primas en la industria farmacéutica como recubrimiento pelicular de comprimidos. Se propuso el uso de compuestos naturales que se encuentran en el fruto de *Sechium edule var. nigrum spinosum*, comúnmente conocido como güisquil, con el fin de utilizarlos como recubrimiento pelicular de formas farmacéuticas sólidas, ya que en la antigüedad, las primeras sustancias que se utilizaron como recubrimiento pelicular eran de origen natural. Un estudio publicado en el 2015 por Shiga, Goncalves, Carpita, Lajolo y Cordenunsi, demostró que la pared celular del fruto de *Sechium edule*, contiene 15-20% de homogalacturonanos y ramnogalacturonanos I, y un 60% arabinanos, galactanos y arabinogalactanos, compuestos que pertenecen a la familia de las pectinas; son polímeros que presentan propiedades distintivas, ya que son flexibles y plastificantes (Evert y Eichhorn, 2013), y se caracterizan por su capacidad para la formación de geles (Azcón y Talón, 2003), dichas propiedades se aprovecharon para incorporar las pectinas que presenta el güisquil como recubrimiento en la industria farmacéutica, proceso que básicamente consiste en aplicar una cubierta delgada de un polímero, sobre una forma farmacéutica sólida, con el fin de optimizar la calidad del producto (Gennaro, 2003). Se realizó una extracción para aislar las pectinas y así poder determinar si estos compuestos podían adherirse al sustrato, dar flexibilidad a la formulación y disminuir el riesgo de agrietamiento de la película, y así poder utilizar las pectinas contenidas en la pared celular del fruto del güisquil como una alternativa en la elección del recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas.

El güisquil es una especie popular que se cultiva dentro del territorio guatemalteco, como mencionan Otzoy y Alvarado, pueden encontrarse cultivares en la región sur-occidental, en los departamentos de Suchitepequez, Quetzaltenango, San Marcos y Retalhuleu, también se encuentra en oriente Chiquimula, según Villeda, y Azurdia, Ayala, Rocha, Aguilar, Makepeace y Roma, confirman que también se cultiva en Alta Verapaz, por mencionar algunos departamentos; es importante recordar que esta especie se cultiva y crece en huertos familiares, ya que puede crecer en terreno fértil, suelto o abandonado (Cáceres, 1996).

Hoy en día se buscan nuevas fuentes de materia prima de origen natural con el fin de implementarlas en la industria farmacéutica por su bajo costo. En la siguiente investigación se

presentan los materiales, métodos y procedimientos utilizados en la extracción de las pectinas del güisquil con el fin de determinar su uso como recubrimiento pelicular de comprimidos, ya que se ha demostrado que la pared celular de este fruto contienen altas concentraciones de pectinas, que son las responsables de brindar características plastificantes que deben presentar los materiales que se utilizan con ese mismo fin en la actualidad.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 El güisquil (*Sechium edule* var. *nigrum spinosum*)

##### 3.1.1 Descripción botánica

El güisquil pertenece a la familia *Sechium edule* sin embargo el nombre de la especie que presenta frutos de color verde y con espinas es *Sechium edule* var. *nigrum spinosum*; el güisquil también es comúnmente conocido como chayote, chimá, pataste o perulero. Dentro de la descripción botánica de la planta, se encuentra que es una enredadera vigorosa que emerge de raíz engrosada, carnuda y feculenta; posee un tallo glabro y zarcillos fuertes. Las hojas presentan un peciolo de 5-8cm de largo y de 3 a 5 lóbulos. Su inflorescencia mide de 10 a 20 cm de largo, con corola verde claro y glabra. El fruto es carnoso, globoso a priforme, de 7 a 20cm de largo, el color puede variar de verde, amarillo o casi blanco, con espinal o sin ellas, de tamaño variable. Las semillas son comprimidas, de 3 a 5 cm de largo que germinan dentro del fruto. La planta del güisquil se cultiva y crece en terreno fértil, suelto y abonado. No requiere de mayor cuidado y se le conocen pocas plagas, particularmente hongos (*Fusarium cladosporium*). El rendimiento por mata es de 80 a 100 frutos y se colectan al empezar a madurar. (Cáceres, 1996)

Figura no. 3.1.1 “Variedad de frutos de *Sechium edule*”



Fuente: Cadena, J., Soto, M., Arévalo, M., Avendaño, C., Aguirre, J. y Ruiz, L. (2011). Caracterización bioquímica de variedades domesticadas de Chayote *Sechium edule* (Jacq.) Sw. Comparadas con parientes silvestres. *Chapingo Serie Horticultura*. 17(2):45-55

### 3.1.2 Cultivo de *Sechium edule*

El güisquil puede cultivarse en la región sur-occidental, en los departamentos de Suchitepequez, Quetzaltenango, San Marcos y Retalhuleu, además se encuentra en el oriente de Chiquimula y en Alta Verapaz, por mencionar algunos departamentos; es importante recordar que esta especie se cultiva y crece en huertos familiares. (Otzoy & Alvarado, 2003) (Villeda, 2012) (Azurdia, Ayala, Rocha, Aguilar, Makepeace, & Roma, s.f.)

### 3.1.3 Composición química

El fruto de *Sechium edule* contiene aminoácidos (ácido  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -ureidobutírico, m-carboxifenilalanina, citrulina) y esteroides; la semilla contiene metionina. (Cáceres, 1996)

La pared celular del fruto contiene los siguientes polímeros, que pertenecen a la familia de las pectinas:

- Homogalacturonanos
- Ramnogalacturonanos I
- Arabinanos
- Galactanos
- Arabinogalactanos (Shiga, Goncalves, Carpita, Lajolo, & Cordenunsi, 2015)

### 3.1.4 Aplicaciones del güisquil

El güisquil se utiliza comúnmente como alimento debido a sus propiedades nutricionales, por su bajo contenido de almidón, alto contenido de agua, bajo contenido calórico y presencia de potasio; sin embargo se han reportado otros usos que se mencionan a continuación:

- Se ha reportado que las infusiones de las hojas de *S. edule* pueden utilizarse para disolver cálculos renales y como auxiliar en el tratamiento de arteriosclerosis e hipertensión, las infusiones de los frutos se utilizan para aliviar la retención de la orina y los ardores al orinar. Las hojas y semillas poseen propiedades diuréticas. (Reyes, 2012)
- La pulpa de los frutos de esta familia, por su suavidad, se ha empleado para dar consistencia a varios alimentos, como jugos, salsas y pastas; los tallos, por su flexibilidad,

resistencia y color blanco, se han utilizado para la fabricación artesanal de cestería, cuerdas y sombreros. (Reyes, 2012)

- El güisquil, se ha estudiado con fines de descontaminación de aguas, donde Villegas, Geissler, Handal y González en el 2003, realizaron un estudio para inmovilizar una peroxidasa que se obtiene del güisquil y así poder utilizarla en la descontaminación de aguas contaminadas con sustancias fenólicas, y encontraron que la peroxidasa en presencia de peróxido de hidrógeno, muestra porcentajes de remoción de los contaminantes de un 75 a 100%. Lo que demuestra el uso del güisquil como una opción para la descontaminación de aguas con compuestos fenólicos.
- Un estudio realizado por Garzón en el 2006, demostró que el almidón presente en las raíces del güisquil, presenta buenas características de compactación, por lo que presenta un alto potencial para ser utilizado como excipiente de compresión directa en la industria farmacéutica.

### **3.2 Pectinas**

Son polímeros complejos, que están constituidos por una mezcla de polímeros ácidos y neutros. Estos compuestos están presentes en las paredes celulares de todas las plantas. Se caracterizan por su capacidad absorbente y formación de geles, se considera que la presencia de estos compuestos en las paredes celulares determinan su porosidad, proporcionan superficies cargadas que modulan el pH y el balance iónico, además sirven como moléculas de reconocimiento a señales tales como organismos simbióticos, patógenos e insectos. (Azcón & Telón, 2003).

Las pectinas son polisacáridos altamente hidrofílicas, por lo que el agua de atrapan ayuda a brindarle características de plasticidad y flexibilidad a las paredes celulares. (Evert & Eichhorn, 2013)

Dependiendo de la naturaleza ácida o neutra de los polímeros que constituyan las pectinas, así será su clasificación; las pectinas ácidas están constituidas por una alta proporción de

restos de ácido D-galacturónico unidos mediante un enlace  $\alpha(1-4)$ ; y las pectinas de naturaleza neutra están constituidas por L-arabinosa, D-galactosa o ambas. (Azcón & Telón, 2003)

**Homogalacturonos:** son cadenas lineales de ácido galacturónico unidas por un enlace metílico tipo  $\alpha(1-4)$ , lo que forma las partes lisas de las pectinas de las paredes celulares. Estas cadenas son regularmente sensibles a hidrólisis por las enzimas pectolíticas, produciendo la liberación de alcohol metílico en la ruptura del enlace, así como el resto de los componentes de la cadena péctica en las zonas erizadas: tamnogalacturonanos I y II. (Hidalgo, 2011)

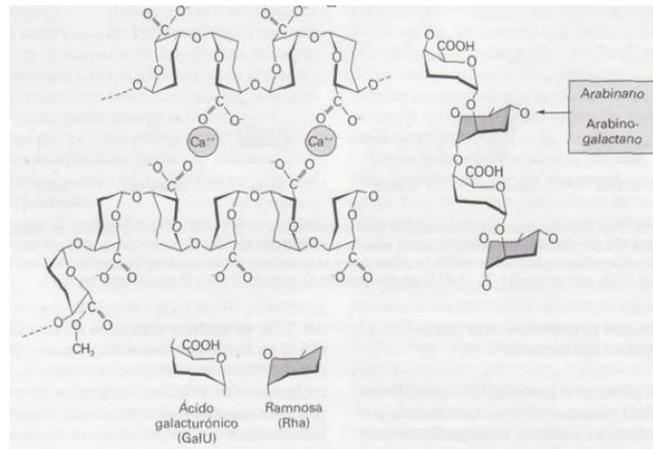
**Ramnogalacturonano I:** las cadenas de homogalacturonano no son muy frecuentes en las paredes celulares debido a que normalmente presentan restos de L-ramnosa intercalados y enlazados en  $\alpha(1-2)$ . El ramnogalacturonano I dentro de su composición presenta una mayor proporción de ramnosa, comúnmente en posición alternante, y son estos restos de ramnosa los puntos de anclaje de las cadenas laterales. Así, aproximadamente la mitad de los mismos puede estar unida en posición C-4 a cadenas constituidas por L-arabinosa y D-galactosa, con un grado de polimerización variable. Ya que los restos de ramnosa se presentan con una frecuencia variable, dentro de las pectinas, se encuentran regiones mucho más ramificadas que otras. (Azcón & Telón, 2003)

**Arabinanos:** estos compuestos se forman por restos de L-arabinosa unidos mayoritariamente por un enlace  $\alpha(1-5)$ , algunos unidos en 2 y 3 a otros restos de arabinosa. (Azcón & Telón, 2003)

**Galactanos:** están conformados por una cadena  $\beta(1-4)$ -D-galactano con ciertas ramificaciones de galactosa enlazada en posición 6. (Azcón & Telón, 2003)

**Arabinogalactanos:** ciertas veces pueden encontrarse sustituciones de  $\alpha(1-5)$ arabinano en proporción variable en el carbono 3 de los restos de galactosa, por lo que recibe el nombre de arabinogalactano I. El arabinogalactano II es más abundante y contiene restos de D-galactosa enlazados en 3,6 y 3,6 y de L-arabinosa enlazada en 3 y 5. (Azcón & Telón, 2003)

Figura no. 3.2.1 “Estructuras de los principales polisacáridos pécticos”



Del lado izquierdo, se observa la región de homogalacturonano que se forma por puentes de clacio, y del lado izquierdo se muestra el ramnogalacturonano I.

Fuente: Azcón, J., & Telón, M. (2003). Fundamentos de Fisiología vegetal. Barcelona: McGrawHill.

### 3.2.1 Aplicación de las pectinas

- Ya que las pectinas son polisacáridos que se encuentran presentes en los tejidos vegetales, como indicaron Aldana, Aguilar, Contreras y Nevárez en el artículo “Moléculas pécticas: extracción y su potencia aplicación como empaque” publicado en el 2011; estos compuestos se han extraído por diferentes métodos de los tejidos vegetales de diversos frutos, como por ejemplo la pomaza de manzana y de las cáscaras de cítricos. Las pectinas tienen una gran aplicabilidad, se han empleado en la industria alimentaria por su alto poder gelificante y espesante, igualmente tienen una gran aplicación en la industria farmacéutica y cosmética.
- Una revisión realizada por Mamani, Ruiz y Veiga con el nombre de “Pectina: usos farmacéuticos y aplicaciones terapéuticas” publicada en el 2011, indica que las pectinas se han utilizado como excipientes en formulaciones farmacéuticas para modular la liberación de moléculas activas; la pectina permanece intacta en la parte alta del tracto

gastrointestinal, y se degrada por la microflora del colon. Por lo tanto, las pectinas se han utilizado en formulaciones de liberación colónica de fármacos para tratar afecciones locales como el cáncer de colon y la enfermedad de Croh.

- Chasquibol, Arroyo y Morales, en 2008, realizaron una extracción y caracterización de pectinas a partir de frutos de la biodiversidad peruana, donde determinaron que el alto grado de esterificación y el peso molecular elevado confirman la fuerza del gel que se forma a partir de las pectinas, por lo que pueden ser empleadas en la manufactura de mermeladas, jaleas, confites, yogures, en bebidas de bajas calorías, alimentos probióticos, en productos farmacéuticos y dietéticos, debido a que poseen un efecto en la reducción de colesterol en la sangre.

### **3.2.2 Control de calidad pectinas**

Dentro de los ensayos de control de calidad que se deben de realizar a las pectinas como materia prima, se encuentran las pruebas de identificación, que consiste en adicionar al extracto seco de la materia prima agua y vapor, se preparan soluciones de pectinas, a las que se le adiciona hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, o ambos, y en otro ensayo a la solución se agrega etanol, con el fin de observar en las diferentes pruebas la presencia de un gel o un precipitado que confirma la presencia de pectinas.

Otras de las pruebas que se realizan como parte de control de calidad es la caracterización, que tras el tratamiento de la muestra, se realizan valoraciones para determinar el contenido de ácido galacturónico en un ensayo y de grupos metoxilo en el otro según la USP XXX, debido a que la estructura de las pectinas está compuesta principalmente de ácido galacturónico y grupos metoxilo, es importante la identificación de los mismos. En conjunto estas dos pruebas se realizan con el fin de demostrar la calidad farmacéutica de las pectinas.

### 3.3 Comprimidos

Se definen como formas farmacéuticas sólidas, que contienen principios activos, con excipientes adecuados o sin ellos, que se preparan por métodos de compresión o de moldeado. Desde finales del siglo XIX su uso ha sido ampliamente difundido y su popularidad continúa. El término comprimido se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother's de Filadelfia. Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente. (Gennaro, 2003)

Los comprimidos se forman por compresión y no poseen cubiertas especiales, para su fabricación se utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y en muchos casos colorantes. (Gennaro, 2003)

Los excipientes en un comprimido, se incluyen dentro de las formulaciones con el fin de garantizar que la operación de tableteo se efectúe satisfactoriamente y así garantizar la calidad de los comprimidos especificada. Dentro de los excipientes que se utilizan se encuentran:

- Diluyentes: se utilizan para incrementar el volumen de polvo a comprimir y se usan para la elaboración de comprimidos en dosis inferiores a 50 mg o si la sustancia no es adecuada para ser comprimida de forma directa, y debe tener buenas características de compresión. Se utiliza: almidón y derivados, sacarosa, lactosa, celulosa, sales de calcio, silicatos, ácido bórico.
- Absorbentes: estos excipientes se utilizan cuando en la formulación entran sustancias líquidas, con bajo punto de fusión o eutécticos. Se utiliza: almidón, lactosa, fosfato de calcio, carbonato de magnesio, aerosil.
- Aglutinantes: estos compuestos actúan aglomerando sustancias que, de por sí, no se compactan de forma estable. Se pueden utilizar en seco o añadir en un vehículo acuoso o hidroalcohólico. Se debe adicionar la cantidad correcta de aglutinante debido a que una cantidad insuficiente podría ocasionar la fragmentación del comprimido y un exceso afectaría la disgregación, y por lo tanto, la biodisponibilidad. Como aglutinantes se utilizan una variedad

de excipientes hidrófilos que dan lugar a soluciones viscosas, como: azúcares de glucosa, sacarosa y sorbitol en solución; polisacáridos como goma arábiga, almidón, derivados celulósicos de tipo éter; proteínas como la gelatina o polímeros sintéticos (polivinilpirrolidona).

- Disgregantes: son los compuestos que provocan el desmoronamiento de la estructura del comprimido en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, reduciéndolo a gránulos y a continuación a partículas. Dentro de los desintegrantes que más se utilizan se encuentran: el almidón, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, alginato, etc.
- Lubricantes: son sustancias que disminuyen las fricciones entre las partículas (actúan como deslizantes), entre éstas y las partes de la máquina de comprimir con las que entran en contacto (actúan como antiadherentes) y entre las propias piezas de la máquina de comprimir (antifricción). Como sustancias deslizantes se utilizan, el talco, almidón seco, mezcla de almidón y óxido de magnesio, benzoato de sodio, ácido bórico. Como antiadherentes, el estearato de magnesio, estearato de calcio, cinc o aluminio. Como lubricantes para reducir la fricción, parafina, ácido esteárico, grasas hidrogenadas o manteca de cacao.
- Otros excipientes: dentro de este grupo se incluyen vehículos para la adición de los aglutinantes cuando se realiza granulación por vía húmeda, como el agua o el alcohol, humectantes para facilitar la disgregación, sustancias reguladoras del pH para incrementar la estabilidad, colorantes y aromatizantes. (Hernández, Moreno, Zaragoza, & Porras, 2010)

### **3.3.1 Compresión directa**

Es este proceso se omite la granulación, secado, etc. Únicamente, se obtiene una mezcla homogénea del principio activo con los excipientes y se procede a la compresión. (Hernández, Moreno, Zaragoza, & Porras, 2010)

### **3.3.2 Comprimidos recubiertos por películas (CRP)**

Son comprimidos compactados que están recubiertos por una fina capa o película de un material que tiene la capacidad de solubilizarse en agua. (Gennaro, 2003)

### **3.3.3 Comprimidos con cubierta entérica (CCE)**

Son comprimidos compactados recubiertos con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. Estas cubiertas entéricas pueden utilizarse en los comprimidos que contienen principios activos, que son inactivados o destruidos en el estómago o que irritan la mucosa, también como un medio para retardar la liberación del principio activo. (Gennaro, 2003)

### **3.3.4 Recubrimiento pelicular de formas farmacéuticas sólidas**

Es un tipo de recubrimiento que consiste en aplicar una película delgada, uniforme, en la superficie del sustrato. La flexibilidad lograda en la cobertura con película permite considerar otros sustratos además de los comprimidos (p.e. polvo, gránulos, grageas, cápsulas). Los recubrimientos se aplican de forma continua a un lecho móvil de material, en general con una técnica de rociado.

Las ventajas que brinda un recubrimiento pelicular son:

- Aumento mínimo de peso del comprimido ( en general, el 2 al 3% del peso del núcleo del comprimido)
- Reducción significativa de los tiempos de procesamiento.
- Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.
- Mayor flexibilidad en las formulaciones.
- Mejor resistencia al estillado de la cobertura.

(Gennaro, 2003)

### 3.3.5 Pruebas de control de calidad de los comprimidos con y sin recubrimiento

- Características organolépticas: se debe de determinar el color, olor y apariencia de los comprimidos.
- Variación de peso: según la Real Farmacopea Española, esta prueba se realiza a los comprimidos que contengan más de 40mg de principio activo. Se deben pesar 20 comprimidos elegidos al azar y se determina el peso promedio. No más de dos de ellos pueden desviarse más del 5% en peso y ninguno más de lo especificado.
- Friabilidad: se toma una muestra de 10 tabletas a las que se le retira todo el polvo antes de realizar la prueba. Se pesan con exactitud las tabletas y se colocan el friabilizador. Se hace girar el tambor 100 veces y se retiran las tabletas. Se retira el polvo suelto y se pesan con exactitud nuevamente. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas, la muestra no cumple con la prueba. Una pérdida media máxima de peso de no más de 1.0% de la muestra, indica que cumple según la USP XXX.
- Fuerza de ruptura: esta prueba consiste en colocar un comprimido en el durómetro y se aplica una fuerza hasta su ruptura. El ensayo tiene como finalidad la determinación de la resistencia a la rotura de los comprimidos, que mide la fuerza necesaria para su rotura por aplastamiento. Para expresar el resultado se presenta el valor medio, mínimo y máximo que se expresa en Newtons. (Calvo B, Esquisabel A, Hernández R & Igartua M, 2015)
- Desintegración: en esta prueba, se coloca un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se pone en funcionamiento el aparato en un fluido gástrico simulado durante una hora, luego se levanta la canastilla y se observan los comprimidos que no deben mostrar signos de desintegración, resquebrajamiento o ablandamiento. Luego se pone en funcionamiento el aparato utilizando fluido intestinal simulado, durante 30 minutos máximo. Al sacar la canastilla y observar las tabletas, estas deben estar desintegradas completamente. Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, la prueba debe repetirse. (USP XXX, U.S., 2007)

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El güisquil es un fruto que pertenece a la familia *Sechium edule* que se consume comúnmente por las familias guatemaltecas, presenta una variedad de formas, tamaños, colores y algunos pueden o no presentar espinas; la especie del güisquil que presenta espinas y una coloración verde oscuro se denomina *Sechium edule var. nigrum spinosum*. El güisquil se cultiva en varios departamentos, como Suchitepequez, Quetzaltenango, San Marcos, Retalhuleu, Chiquimula, Alta Verapaz, por mencionar algunos, ya que es muy común que se cultive y crezca en huertos familiares. El güisquil se utiliza principalmente como alimento, y especialmente en su variedad *nigrum spinosum* cuando se pela se puede observar y percibir una capa gelatinosa y plastificante, debido a la composición química de la pared celular que contiene altas concentraciones de pectinas, polímeros que por sus estructuras le brindan esas características, por lo que las pectinas del güisquil podrían utilizarse como una alternativa en el recubrimiento pelicular de comprimidos en la industria farmacéutica. Se realizó la extracción de las pectinas del güisquil por medio de una hidrólisis ácida, una vez aislados estos compuestos se procedió a secar el extracto con el fin de obtener las pectinas en polvo y se realizaron pruebas para determinar la calidad farmacéutica de la materia prima. Se realizaron una serie de soluciones a concentraciones diferentes utilizando como solvente una mezcla de etanol:agua para favorecer el secado de las pectinas luego de su aplicación; se procedió a la fabricación de comprimidos de acetaminofén a los cuales se realizaron pruebas de control de calidad y cumplieron con las especificaciones establecidas por la USP XXX. Luego, los comprimidos se recubrieron con las soluciones de pectinas preparadas. Se realizó la prueba de desintegración a los comprimidos sin recubrir con el fin de medir y comparar la diferencia en los tiempos con los comprimidos recubiertos, y así poder determinar la efectividad de las pectinas como recubrimiento pelicular.

Desde la antigüedad los compuestos que se han utilizado como recubrimiento pelicular son de origen natural, por lo que las pectinas del güisquil podrían utilizarse con este mismo fin y así poder favorecer a la industria farmacéutica, ya que el güisquil es un fruto de fácil acceso que se cultiva dentro del territorio guatemalteco, por lo que en la investigación se determinó la factibilidad y los costos de la extracción de las pectinas del güisquil para poder implementarlas como materia prima y utilizarlas como recubrimiento pelicular de comprimidos.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si las pectinas del fruto *Sechium edule var. nigrum spinosum* (güisquil) pueden utilizarse como recubrimiento pelicular en comprimidos de acetaminofén.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar el rendimiento de la extracción de pectinas del güisquil.
- Identificar las pectinas según lo establecido en la USP XXX.
- Determinar la inocuidad de las pectinas extraídas por medio de pruebas de control microbiológico.
- Producir una solución utilizando las pectinas del güisquil para aplicar en los comprimidos como recubrimiento pelicular.
- Evaluar la variación de peso, friabilidad y dureza de los comprimidos para determinar si cumplen según lo establecido en la USP XXX.
- Comprobar la efectividad de las pectinas del güisquil según lo establecido en la USP XXX.
- Evaluar la desintegración de los comprimidos recubiertos con pectinas y sin recubrir según lo establecido en la USP XXX.

## 6. HIPÓTESIS

Las pectinas presentes en el güisquil pueden utilizarse como materia prima para el recubrimiento pelicular de comprimidos.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 UNIVERSO Y MUESTRA

- **Universo:** Extracto seco de pectinas extraídas del güisquil (*Sechium edule var. nigrum spinosum*) para el recubrimiento de comprimidos de acetaminofén 500 mg.
- **Muestra:** Comprimidos de acetaminofén recubiertos con las pectinas y comprimidos de acetaminofén sin recubrimiento.

### 7.2 MATERIALES

#### 7.2.1 CRISTALERÍA

- 4 beacker de 10ml
- 4 beacker de 100ml
- 5 beacker de 250 ml
- 5 beacker de 500 ml
- 4 beacker de 1000 ml
- 3 pipetas volumétricas de 1ml
- 3 pipetas volumétricas de 2 ml
- 3 pipetas volumétricas de 3ml
- 3 pipetas volumétricas de 5 ml
- 3 pipetas volumétricas de 10 ml
- 3 pipeteadores
- 5 pipetas de plástico
- 5 pipetas de vidrio pasteur
- 3 probetas de 10 ml
- 3 probetas de 25 ml
- 3 probetas de 50 ml
- 5 varillas de agitación

- 1 tamiz #12
- 1 tamiz #14
- 1 tamiz #20
- 5 vidrios de reloj
- 4 erlenmeyer de 250 ml
- 4 erlenmeyer de 500 ml
- 10 tubos de ensayo
- 2 embudo buchner
- 3 embudo de vidrio
- 1 soporte universal
- 3 pinzas
- 1 baño de María

### **7.2.2 EQUIPO**

- Tableteadora BEAR, SCHULTZ & Co.
- Friabilizador ERWEKA TA 3R
- Durómetro ERWEKA BAU
- Motor Universal
- Molino de bolas
- Mezclador de cubo
- Bombo
- Balanza Semianalítica
- Balanza Analítica
- Estufa eléctrica
- Horno de secado KÖTTERMANN
- Balanza de humedad OHAUS
- Desintegrador con canastilla-gradilla y vaso de precipitado bajo de 1000 ml.

### **7.2.3 REACTIVOS**

- Ácido clorhídrico 0.1N
- Ácido clorhídrico 2N

- Hidróxido de sodio 2N
- Etanol
- Ácido clorhídrico 3N
- Ácido clorhídrico concentrado
- Alcohol 60%
- Fenolftaleína
- Hidróxido de sodio 0.5N
- Ácido clorhídrico 0.5N
- Agua destilada

#### **7.2.4 MATERIA PRIMA**

- Güisquil (*Sechium edule var. nigrum spinosum*)
- Ácido sulfúrico 3N
- Acetaminofén
- Etanol 95%
- Dextrosa anhidra
- Agua destilada
- Estearato de magnesio
- Talco
- Celulosa microcristalina

### **7.3 MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS**

#### **7.3.1 Extracción de pectinas**

- Pesar exactamente 25 gramos de güisquil y licuar con 50ml de agua destilada.
- Transferir a un beacker y añadir ácido cítrico al 3%.
- Calentar la mezcla, con agitación ocasional a 90°C.
- Continuar la digestión a 85-90°C, durante 15 minutos.
- Filtrar la mezcla a través de un tamiz o colador para colectar la solución.
- Precipitar las pectinas mediante la adición de etanol 95%.

- Se coloca el producto a evaporación en un tiempo suficiente para evaporar el 75% de la carga inicial. Se controla rigurosamente la temperatura, no debe superar los 65°C ya que la pectina es muy susceptible de degradación a temperaturas altas, para lo cual es necesario trabajar en condiciones al vacío.
- Secar el producto a temperatura de 65°C y en tiempo suficiente para secarla totalmente, se obtiene la pectina sólida, para esta operación se utiliza un secador de bandejas.
- La pectina seca es sometida a un proceso de molienda, que realiza en un molino de bolas hasta pulverización total.
- Las operaciones de secado y molienda, antes descritos, se deben realizar en forma continua y envasarlos lo más rápidamente posible, en recipientes herméticamente sellados, para evitar la oxidación y humedecimiento de la pectina, ya que ésta es fácilmente oxidada y altamente higroscópica.

(Calderón y Concúa, 2015)

### 7.3.2 Ensayos para determinar el control de calidad en la pectina

La identificación y caracterización de la pectina obtenida para demostrar su calidad farmacéutica se determina por su contenido en ácido galacturónico que es no menos del 74.0% y por su contenido de grupos metoxilos que debe ser no menos del 6.7% con respecto a su base seca, según USP XXX NF 25.

#### ○ Pruebas de identificación

Procedimiento	Resultado
Pectina+agua+vapor	Gel consistente
Solución de pectina+etanol	Precipitado gelatinoso traslúcido
Solución de pectina 1% + NaOH 2N + reposo	Gel consistente
Solución de pectina + NaOH 2N + HCL 3N + calor	Precipitado blanco, floculento

○ **Determinación de grupos metoxilos**

- Colocar en beaker de 250 ml, 5.0g de pectina extraída.
- Agitar por 10 minutos con una mezcla (5:100) de ácido clorhídrico concentrado y alcohol 60%.
- Filtrar en buchner con 6 porciones de 15 ml de la mezcla (5:100) de ácido clorhídrico concentrado y alcohol 60%.
- Lavar finalmente con 20 ml de alcohol.
- Secar a 105°C por 60 minutos
- Enfriar
- Pesar 250 mg de la muestra obtenida anteriormente.
- Colocar en un erlenmeyer de 250 ml y humedecer con 2 ml de alcohol
- Agregar 50 ml de agua libre de CO<sub>2</sub>
- Tapar y agitar hasta disolución completa.
- Agregar 3 gotas de fenolftaleína como indicador y titular con NaOH 0.5N VS (valoración inicial).
- Agregar 10.0 ml de NaOH 0.5 VS, agitar vigorosamente y reposar por 15 minutos.
- Agregar 10.0 ml de HCl 0.5 N VS, agitar hasta que desaparezca la coloración rosada.
- Agregar 2 gotas de fenolftaleína y titular con NaOH 0.5 N VS hasta que la coloración rosada débil persista después de agitar fuertemente la mezcla (valoración final).
- Cada mililitro de NaOH 0.5 N VS es equivalente a 15.52 mg de metoxilo (OCH<sub>3</sub>) en muestra seca.

○ **Determinación de ácido galacturónico**

- El volumen consumido en la valoración total de la determinación de grupos metoxilos (valoración inicial + valoración final).
- Cada mililitro de NaOH 0.5 N VS es equivalente a 97.07 mg de ácido galacturónico (C<sub>16</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub>).

### 7.3.3 Proceso de manufactura de comprimidos de Acetaminofén por vía húmeda

#### ○ Formulación Cualitativa-Cuantitativa

Materia prima	%	Función
Acetaminofén	50	Principio activo
Estearato de magnesio	1.5	Lubricante
Talco	0.5	Lubricante
Almidón	5	Aglutinante
Celulosa microcristalina	43	Relleno

#### ○ Compresión vía húmeda

- Tamizar todos los polvos con un tamiz número 100.
- Mezclar el Acetaminofén, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco en un mezclador de cubo, a 12 rpm durante 15 a 20 minutos.
- Agregar el almidón, mezclar hasta formar una masa.
- Pasar por tamiz número 12.
- Comprimir en una tableteadora monopunzón, utilizando un punzón de 12 mm de diámetro.

### 7.3.4 Procedimiento del recubrimiento de comprimidos de acetaminofén con las pectinas del güisquil

- En un beacker de 500ml, disolver las pectinas en un solvente, utilizando una mezcla de etanol-agua (85:15).
- Ensamblar el bombo de tela al motor universal, y colocar dentro del bombo los comprimidos a recubrir.
- Ajustar a una velocidad óptima el aparato para que los comprimidos giren dentro del bombo, y asperjar la solución de pectinas por medio de un atomizador sobre los comprimidos hasta lograr un recubrimiento uniforme.
- Proceder a la evaporación del solvente con la aplicación de aire a temperatura ambiente.

(Krutin, y otros, 2012) (Naca & Flores, 2012)

### **7.3.5 Pruebas físico-químicas de los comprimidos**

#### **7.3.5.1 Características organolépticas: color, olor y apariencia de los comprimidos**

#### **7.3.5.2 Variación de peso**

En base a la Real Farmacopea Española, para comprimidos no recubiertos o comprimidos con recubierta filmica, que tengan más de 40 mg de principio activo. Pesar 20 comprimidos elegidos al azar y determinar el peso promedio. No más de dos de ellos pueden desviarse más del 5% y ninguno más del doble de lo especificado.

#### **7.3.5.3 Friabilidad**

Se debe tomar una muestra de 10 tabletas. Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.

Generalmente la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0% (USP XXX, 2007).

#### **7.3.5.4 Fuerza de ruptura**

Se debe colocar un comprimido en el durómetro y aplicar una fuerza hasta su ruptura. El ensayo tiene como finalidad la determinación de la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento. Para presentar el resultado se presenta el valor medio, mínimo y máximo que se expresa en Newtons. (Calvo B, Esquisabel A, Hernández R & Igartua M, 2015)

### 7.3.5.5 Desintegración

Se debe colocar una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla. Poner en funcionamiento el aparato utilizando un fluido gástrico simulado SR a  $37 \pm 2^\circ$  como líquido inmersión. Al final del tiempo especificado, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente (USP XXX, 2007).

La desintegración se considera terminada para poder determinar el tiempo cuando:

- a) No queda residuo sobre la rejilla, o
- b) Si queda residuo, este se encuentra constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo no impregnado palpable, o
- c) No permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento (comprimidos).

<b>Tipo de comprimido</b>	<b>Tiempo de desintegración inferior a</b>	<b>Condiciones de temperatura (°C)</b>
Comprimidos convencionales	15 minutos	37
Comprimidos recubiertos	30 minutos	37
Comprimidos entéricos	60 minutos	37

(Calvo B, Esquisabel A, Hernández R & Igartua M, 2015)

#### 7.4 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó en base a los tiempos de desintegración de los cinco lotes de comprimidos sin cubierta y con cubierta de pectinas. A cada lote se le realizó 6 réplicas de la prueba de desintegración.

Para el análisis se utilizó una T de Student con el propósito de comparar los tiempos de desintegración de los comprimidos sin cubierta y los comprimidos con cubierta de pectinas de güisquil. Los lotes se analizaron en dos grupos, los que contenían cuatro cubiertas y los que contenían cinco. Los resultados se analizaron a una cola, debido a que los datos presentaron una distribución normal sesgada hacia la derecha, indicando que los tiempos de desintegración se aumentan al utilizar las pectinas del güisquil como recubrimiento, por lo que al no obtener resultados con tiempos de desintegración negativos fue conveniente analizarlos de esta manera.

Para determinar si existe una diferencia significativa en el promedio de los tiempos de desintegración de los comprimidos sin cubierta y los comprimidos recubiertos con pectinas de güisquil, por medio de la prueba de T de Student, se definió la hipótesis para un nivel de significancia de  $\alpha = 0.05$ :

$$H_0: \mu_{\text{comprimidos recubiertos con pectinas}} = \mu_{\text{comprimidos sin recubierta}}$$

$$H_a: \mu_{\text{comprimidos recubiertos con pectinas}} \neq \mu_{\text{comprimidos sin recubierta}}$$

Además, se realizó una regresión lineal para generar una ecuación que permitiera describir la relación que existe entre las cubiertas de pectinas de güisquil sobre los comprimidos y el tiempo de desintegración de los mismos.

## 8. RESULTADOS

La investigación se dividió en tres fases para poder determinar que las pectinas del güisquil se pueden utilizar como recubrimiento pelicular de comprimidos. La primera fase consistió en la recolección del material vegetal para la extracción de las pectinas, se realizó el cálculo del porcentaje de rendimiento, pruebas de control de calidad, límites microbianos y análisis de costos. La segunda fase consistió en la formulación y fabricación de cinco lotes de comprimidos de acetaminofén con la finalidad de recubrirlos con las pectinas extraídas del güisquil; a los cinco lotes se les realizaron los controles de calidad durante y al finalizar el proceso. Por último, en la tercera fase, se procedió al recubrimiento de los comprimidos con las pectinas, para poder comprobar su funcionalidad. Se realizaron pruebas de desintegración, con la finalidad de observar si los tiempos se modificaban significativamente con el recubrimiento propuesto. Los resultados de estas tres fases se muestran a continuación.

Tabla No. 1 “Porcentaje de rendimiento de pectinas del güisquil extraídas”

<i><b>Peso en Kilogramos de materia prima vegetal seca</b></i>	<i><b>Peso en Kilogramos de pectina obtenidos</b></i>	<i><b>Porcentaje de rendimiento</b></i>
0.426	0.085	19.95
5.010	1	

Como se puede observar en la tabla No. 2 se muestra los resultados de las pruebas fisicoquímicas realizadas a las pectinas extraídas del güisquil, los cuales cumplen con lo establecido en la USP XXX lo que indica que pueden utilizarse con fines farmacéuticos.

Tabla No. 2 “Ensayos de Control de Calidad Farmacéutica de pectinas”

<i><b>Prueba</b></i>	<i><b>Resultado</b></i>
<b>Identificación</b>	
Pectina + H <sub>2</sub> O + baño de vapor	Gel consistente
Solución de pectina + Etanol	Precipitado gelatinoso traslúcido
Solución de pectina 1% + NaOH 2N + reposo	Gel consistente

Solución de pectina + NaOH 2N + HCl 3N + Calor	Precipitado blanco, floculento
Determinación de grupos metoxilo	7.4%
Determinación de ácido galacturónico	77.3%

En la siguiente tabla, se muestra el costo de las pectinas extraídas del güisquil y el de las materias primas que se utilizan actualmente en el mercado farmacéutico como la hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico y metacrilato según Remington. Al comparar los costos de la materia prima comercial con las pectinas del güisquil, estas se ubican en el quinto lugar.

Tabla No.3 “Comparación de costos de materias primas para recubrimiento pelicular”

<b>Materia Prima</b>	<b>Costo</b>
Hidroxipropilcelulosa (1Kg)	Q. 33.00
Metilcelulosa (1 Kg)	Q. 85.00
Alcohol polivinílico (1 Kg)	Q. 100.00
Metacrilato (1 L)	Q. 480.00
Pectinas del güisquil (1 Kg)	Q. 916.56

En la tabla No. 4 se muestran los resultados obtenidos de variación de peso, friabilidad y fuerza de ruptura de los comprimidos de acetaminofén, se observa que los cinco lotes fabricados cumplen con los parámetros establecidos por Remington. Los resultados se expresan como promedio de las mediciones realizadas de cada lote, la ampliación de los datos se muestra en el anexo No. 4.

Tabla No. 4 “Parámetros físico-mecánicos evaluados de los comprimidos de acetaminofén”

<b>Parámetro</b>	<b>No. de Lote</b>					<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>		
<b>Variación de peso (Peso en miligramos)</b>	283.07	257.30	282.44	282.04	263.66	<b>273.70 mg</b>	± 13.01
<b>Friabilidad (Pérdida máxima de peso del 1%)</b>	0.008	0.012	0.006	0.008	0.007	<b>0.008%</b>	± 0.002

<b>Fuerza de ruptura (Newtons)</b>	52.5	49.1	64.1	59.6	47.9	<b>54.6 N</b>	$\pm 6.97$
						<b>Valor máximo</b>	67.5 N
						<b>Valor mínimo</b>	42.5 N

Las pruebas de desintegración se realizaron simulando las condiciones gastrointestinales, ya que debido a que no se conocía acerca del comportamiento de las pectinas existía la posibilidad de que estas no se desintegraran en este medio, lo que indicaría que pudieran funcionar como un recubrimiento entérico. Sin embargo, luego de realizar las pruebas se observó que una solución hidroalcohólica al 5% de las pectinas extraídas del güisquil se desintegra completamente en medio ácido, retardando los tiempos de desintegración.

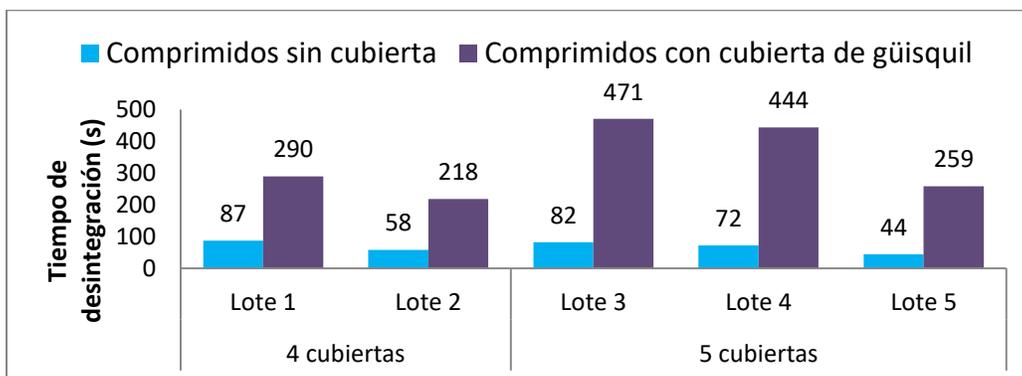
A continuación, en la tabla No. 5, se muestran los resultados de las pruebas de desintegración realizadas a los comprimidos sin recubierta y los comprimidos con cubierta pelicular de pectinas de güisquil. Los datos se agruparon en columnas para poder observar la diferencia en los tiempos de desintegración en cada lote.

Tabla No. 5 “Resultados de las pruebas de desintegración de los comprimidos sin cubierta y los comprimidos con cubierta pelicular de pectinas”

<b>Tiempos de desintegración de los comprimidos en segundos</b>										
Repetición	Lote 1		Lote 2		Lote 3		Lote 4		Lote 5	
	Comprimidos sin cubierta	Comprimidos con 4 cubiertas	Comprimidos sin cubierta	Comprimidos con 4 cubiertas	Comprimidos sin cubierta	Comprimidos con 5 cubiertas	Comprimidos sin cubierta	Comprimidos con 5 cubiertas	Comprimidos sin cubierta	Comprimidos con 5 cubiertas
1	88	300	56	181	80	460	72	441	45	260
2	90	290	59	220	85	480	70	445	44	255
3	80	288	60	227	83	475	72	443	42	258
4	94	295	57	224	79	462	70	444	43	263
5	87	285	60	230	83	476	74	442	45	249
6	85	286	60	229	83	477	74	449	45	269
<b>Promedio</b>	<b>87</b>	<b>290</b>	<b>58</b>	<b>218</b>	<b>82</b>	<b>471</b>	<b>72</b>	<b>444</b>	<b>44</b>	<b>259</b>

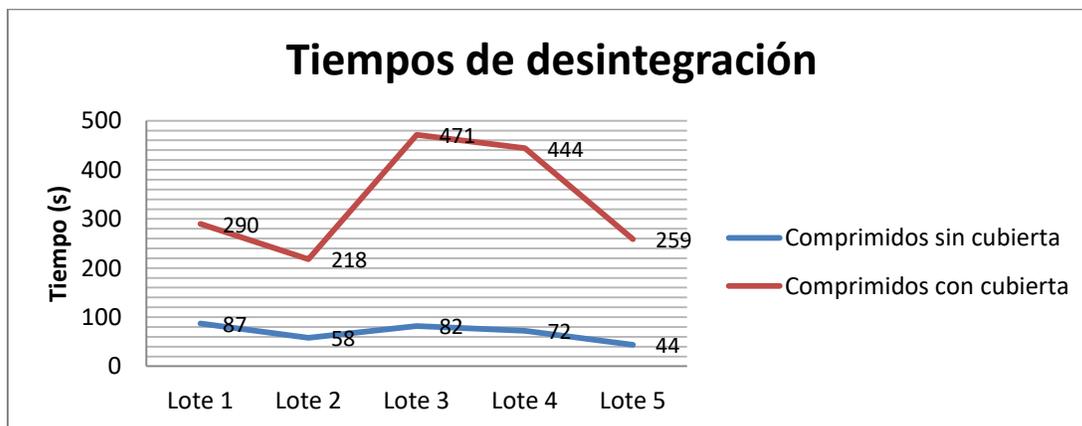
En la siguiente gráfica se muestran los datos en promedio obtenidos de las pruebas de desintegración, donde se puede observar que los tiempos de desintegración de los comprimidos recubiertos con las pectinas del güisquil son mayores en comparación de los comprimidos que no se encuentran recubiertos.

Gráfica No. 1 “Comparación de los tiempos de desintegración de los comprimidos de acetaminofén”



En la siguiente gráfica se muestran los tiempos de desintegración de los cinco lotes de comprimidos sin cubierta y con cubierta de pectinas. El análisis estadístico se realizó por medio de una T de Student a una cola ya que los resultados presentaron una distribución normal sesgada a la derecha indicando que los tiempos de desintegración se aumentan al utilizar las pectinas del güisquil como recubrimiento, por lo que al no obtener resultados con tiempos de desintegración negativos fue conveniente analizarlos de esta manera.

Gráfica no. 2 “Comparación de los tiempos de desintegración de los comprimidos sin recubrir y los comprimidos recubiertos con pectinas de güisquil”



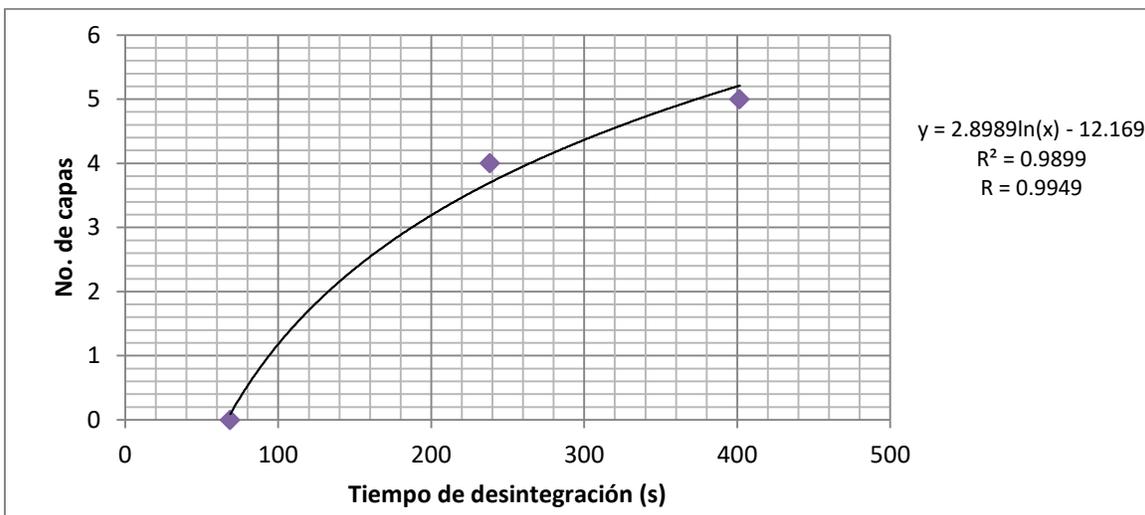
En la tabla No. 6, se muestran los resultados del análisis estadístico que se realizó utilizando T de Student a una cola con un nivel de confianza del 95% con los datos de los tiempos de desintegración de los comprimidos sin cubierta y comprimidos con cubiertas de las pectinas del güisquil. Los resultados se analizaron en dos grupos, el primero con los lotes que se recubrieron con cuatro cubiertas de pectinas y el segundo con los lotes que se recubrieron con cinco.

Tabla No. 6 “Análisis estadístico a una cola de la prueba de hipótesis

Lotes 1 y 2 recubiertos con cuatro capas de pectinas		Lotes 3,4 y 5 recubiertos con cinco capas de pectinas	
Ho:	El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos con las pectinas del güisquil es igual al tiempo de desintegración de los comprimidos sin recubrir	Ho:	El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos con las pectinas del güisquil es igual al tiempo de desintegración de los comprimidos sin recubrir
Hi:	Las pectinas del güisquil pueden utilizarse como materia prima para cubrimiento pelicular ya que retardan el tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos.	Hi:	Las pectinas del güisquil pueden utilizarse como materia prima para el cubrimiento pelicular ya que retardan el tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos.
Valor P:	15.74	Valor P:	14.18
Valor crítico: ( $\alpha$ : 0.05)	1.7959	Valor crítico: ( $\alpha$ : 0.05)	1.7396
Conclusión:	La hipótesis nula se rechaza y se acepta la hipótesis de investigación	Conclusión:	La hipótesis nula se rechaza y se acepta la hipótesis de investigación

En la siguiente gráfica se muestra el aumento en el tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos con pectinas del güisquil respecto al número de cubiertas aplicadas sobre los mismos, que fueron cero, cuatro y cinco cubiertas.

Gráfica no. 3 “Relación entre tiempos de desintegración y capas de recubrimiento pelicular de pectinas de güisquil”



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La siguiente investigación se centró en la determinación de la factibilidad de utilizar las pectinas del güisquil como recubrimiento pelicular de comprimidos. En la tabla No. 1 se puede observar que a partir de 0.426 kilogramos de materia vegetal seca (fruto), se obtuvieron 0.085 kilogramos de pectinas, lo que representó un 19.95% de porcentaje de rendimiento, siendo este un valor alto, ya que se obtuvo una cantidad de pectinas suficiente para realizar el recubrimiento de comprimidos.

En la tabla No. 2 se muestran los resultados de los análisis de identificación, porcentaje de grupos metoxilo y ácido galacturónico según las especificaciones de la USP XXX, los cuales demostraron que las pectinas del güisquil son aptas para su uso farmacéutico.

Se realizó un análisis de costos para determinar la factibilidad de utilizar las pectinas extraídas del güisquil como materia prima en alternativa a los éteres de celulosa, acrilatos o vinilos que se utilizan actualmente para realizar el recubrimiento pelicular de comprimidos. Al finalizar con el proceso de extracción, se invirtieron Q78.00 para obtener 0.085 kilogramos de pectinas; es necesario tomar en cuenta que el costo de las pectinas resultó ser elevado debido a que el proceso se realizó a pequeña escala. Los costos de las materias primas que se observan en la tabla No. 5 tienden a ser bajos por ser productos industrializados que se han comercializado durante años. Luego de comparar los costos, se determinó que el valor de las pectinas del güisquil es más elevado que el de la hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico y metacrilatos. Sin embargo por las características plastificantes que presentan las pectinas, si es factible utilizarlas como una alternativa de materia prima para el recubrimiento pelicular de comprimidos, considerando que si el proceso de extracción de pectinas se industrializara, el costo de estos compuestos podría disminuir considerablemente para poder competir con los costos de las materias primas utilizadas actualmente.

Se continuó con el proceso de formulación y granulación en húmedo de cinco lotes de comprimidos de acetaminofén a los cuales se le realizaron los ensayos de control de calidad según lo establecido por la USP XXX, estos cumplieron (ver anexo No. 1). Se procedió con la fabricación de cinco lotes de 500 comprimidos de acetaminofén cada uno, a los cuales se les realizaron los

ensayos de control de calidad en proceso según lo establecido por la USP XXX y al finalizar la producción de los mismos, los datos se muestran en la tabla No. 4. El resultado en promedio de la variación de peso fue de 273.70 miligramos con una desviación estándar de  $\pm 13.01$  indicando que los comprimidos mantuvieron un peso uniforme, y ninguno se desvió más del 5% del peso promedio. El resultado de la friabilidad en promedio fue de 0.008% con una desviación estándar de  $\pm 0.0002$ , lo que indica que los comprimidos tenían la capacidad de resistir el estrés mecánico ya que no presentaron evidencia de laminado o ruptura. Por último se realizó un ensayo que mide la fuerza necesaria para producir la ruptura de los comprimidos, donde se obtuvo un resultado promedio de 54.6 N, el valor máximo fue de 67.5 N y el valor mínimo de 42.5 N, estos valores fueron expresados según la Real Farmacopea Española 2.9.8 de Ensayos de Comprimidos. Los resultados obtenidos indicaron que los comprimidos cumplían con los parámetros de calidad suficientes y que eran aptos para poder utilizarlos en la siguiente etapa que era el recubrimiento de los mismos con las pectinas del güisquil.

Se realizaron pruebas previas de solución de pectinas a diferentes concentraciones, las cuales eran translúcidas, fenómeno que impediría observar el cambio en los comprimidos, por lo que se decidió agregar un colorante natural que permitió observar de mejor manera el proceso de aplicación homogénea de las cubiertas. Se determinó que una solución hidroalcohólica al 5% funcionaba adecuadamente para el recubrimiento de los comprimidos de acetaminofén.

Se realizó el recubrimiento de los cinco lotes de comprimidos con las soluciones de pectinas. Al iniciar con el proceso se observó que al aplicar una capa de pectinas sobre los comprimidos estos adquirirían una coloración muy tenue, por lo que se decidió continuar con el proceso de recubrimiento y agregar más capas. Durante el proceso del recubrimiento se observó que al utilizar aire caliente para el secado de las pectinas sobre los comprimidos estos comenzaban a pegarse unos con otros y ya no rodaban correctamente dentro del bombo impidiendo la aplicación homogénea del recubrimiento. Por esa razón, se decidió realizar el procedimiento de aplicación de una capa de pectinas con aire a temperatura ambiente para evitar que los comprimidos se pegaran unos con otros, luego se finalizó el proceso de secado con aire caliente durante 20 minutos. Posteriormente se pudo observar que las pectinas brindan un aspecto brillante sobre la superficie de los comprimidos.

A los cinco lotes de comprimidos sin recubrir se les realizó pruebas de desintegración utilizando los parámetros establecidos por la USP XXX con el propósito de obtener un parámetro de comparación del tiempo de desintegración con los comprimidos que serían recubiertos con las pectinas de güisquil.

Se procedió con el recubrimiento de los lotes de comprimidos 1 y 2 a los cuales se les aplicaron cuatro capas de solución de pectinas de güisquil. Se realizaron las pruebas de desintegración y se obtuvo que los comprimidos de estos lotes se desintegraron en promedio a los 290 y 218 segundos respectivamente. Al comparar este resultado como se muestra en la gráfica No. 2 con el tiempo de desintegración de los comprimidos de esos mismos lotes sin recubrir que fueron de 87 y 58 segundos en promedio, se observó que el tiempo se retarda tres veces más. Lo que indica que las cubiertas de pectinas del güisquil tienen la capacidad de retardar los tiempos de desintegración considerablemente.

Se continuó con el recubrimiento de los lotes de comprimidos 3, 4 y 5 a los cuales se les aplicaron cinco cubiertas de pectinas de güisquil con el fin de observar si existía alguna diferencia en el tiempo de desintegración respecto a los lotes de comprimidos 1 y 2 si se agregaba una cubierta más. Se realizaron las pruebas de desintegración y se obtuvo que el tiempo de desintegración en promedio de estos lotes fue de 471, 444 y 259 segundos respectivamente; al comparar estos resultados con el tiempo de desintegración de los comprimidos sin recubrir que fueron en promedio de 82, 72 y 44 segundos como se muestra en la gráfica No. 2, se puede observar que el tiempo de desintegración se retarda seis veces más. Por lo tanto, luego de analizar los resultados obtenidos, se determinó que las pectinas del güisquil tienen la capacidad de retardar efectivamente los tiempos de desintegración de los comprimidos; siendo mejor utilizar las pectinas de güisquil en cinco cubiertas ya que el tiempo de desintegración se retarda aún más que el utilizarlas únicamente en cuatro, por esa razón las pectinas podrían ser buenos candidatos para poder utilizarse como materia prima de recubrimiento pelicular.

Posteriormente, se realizó un análisis estadístico con los resultados obtenidos de las pruebas de desintegración para los cuales se utilizó una T de Student con el propósito de comparar y así poder determinar si existía alguna diferencia en los tiempos de desintegración de los comprimidos sin cubierta y los comprimidos recubiertos con pectinas del güisquil. Los lotes se analizaron en dos

grupos, los que contenían cuatro cubiertas y los que contenían cinco. El análisis se realizó a una cola debido a que al momento de graficar los datos se observó que la distribución de los resultados se encontraba sesgada hacia la derecha ya que no se obtuvieron resultados con valores negativos, como se muestra en la gráfica No. 2. Los resultados del análisis estadístico con un nivel de confianza del 95% se muestran en la tabla No. 6, los cuales indican que las pectinas del güisquil pueden utilizarse como materia prima para recubrimiento pelicular ya que retardan notablemente el tiempo de desintegración de los comprimidos cubiertos.

Por último, para determinar la relación entre el tiempo de desintegración y las capas de recubrimiento pelicular de pectinas de güisquil se graficaron los resultados. Como se puede observar al inicio de la gráfica No. 3 el tiempo de desintegración aumenta exponencialmente cuando se aplican cuatro cubiertas de pectinas de güisquil sobre los comprimidos. Al agregar una cubierta adicional, el tiempo de desintegración sigue aumentando. Se realizó una regresión lineal y se obtuvo un valor del coeficiente de correlación de 0.9949, este resultado indica que la cantidad de cubiertas de pectinas de güisquil están relacionadas directamente con el aumento en el tiempo de desintegración de los comprimidos. Lo que quiere decir que a medida que se aplique una cantidad mayor de cubiertas, las pectinas podrían actuar como recubrimiento entérico, ya que el tiempo de desintegración seguirá aumentando proporcionalmente.

## 10. CONCLUSIONES

1. Una concentración del 5% de una solución de pectinas puede utilizarse idealmente para el recubrimiento pelicular de comprimidos.
2. Las pectinas del güisquil pueden incluirse como materia prima en alternativa a los ésteres de celulosa, vinilos o acrilatos para el recubrimiento pelicular de comprimidos.
3. El costo de las pectinas es menor que el de los acrilatos y mayor que el de los ésteres de celulosa y vinilos.
4. Para la aplicación de cada capa de recubrimiento con pectinas del güisquil, es ideal utilizar aire a temperatura ambiente para el secado.
5. El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos con cuatro y cinco capas de solución de pectinas de güisquil es tres y seis veces mayor que el tiempo desintegración de los comprimidos sin recubrir.
6. Las pectinas del güisquil según la regresión lineal se estima que podrían utilizarse como recubrimiento entérico al aplicar una cantidad mayor de cubiertas sobre los comprimidos.

## 11. RECOMENDACIONES

1. Probar el recubrimiento de comprimidos con más de cinco capas de pectinas de güisquil para observar su funcionamiento como recubrimiento entérico.
2. Realizar pruebas de disolución de comprimidos recubiertos con las pectinas del güisquil, para evaluar el comportamiento de cualquier principio activo.
3. Probar las pectinas del güisquil como agente espesante en la formulación de jarabes y emulsiones.

## 12. REFERENCIAS

- Aldana, D., Aguilar, C., Contreras, J., & Nevárez, G. (2011). Moléculas péctincas: extracción y su potencial aplicación como empaque. *Tecnociencia*, 76-82.
- Azcón, J., & Telón, M. (2003). *Fundamentos de Fisiología vegetal*. Barcelona: McGrawHill.
- Azurdia, C., Ayala, H., Rocha, O., Aguilar, G., Makepeace, O., & Roma, R. (s.f.). *Propuestas para definir unidades de conservación in situ en huertos familiares: caso del güisquil (Sechium edule) en Guatemala*. Guatemala, Costa Rica: Universidad de San Carlos de Guatemala y Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica.
- Cáceres, A. (1996). *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Guatemala: Universitaria.
- Calvo B, Esquisabel A, Hernández R & Igartua M. (2015). *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. España: OCW.
- Chasquibol, N., Arroyo, E., & Morales, J. (2008). Extracción y caracterización de pectinas obtenidas a partir de frutos de la biodiversidad peruana. *Ingeniería industrial*, 175-199.
- Española, R. F. (2002). *Segunda edición*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Española, R. F. (2002). *Segunda Edición*. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. (1997). *European Pharmacopoeia*. Francia: Council of Europe.
- European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. (1997). *European Pharmacopoeia*. Francia: Council of Europe.
- Evert, R., & Eichhorn, S. (2013). *Raven Biology of plants*. Unites States of America: Freeman and Company Publishers.
- Garzón, M. (2006). Almidón retrogradado para uso en compresión directa. Caracterización y pregelatinización del almidón de chayote. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 18-28.
- Gennaro, A. (2003). *Remington Farmacia*. Argentina: Médica Panamericana.
- Harris, M. , Sellassie, I. (1997). En *Aqueous polymeric coating for modified release oral dosage forms*. In *aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms* (págs. 81-100). New York: Marcel Dekker.
- Helman, J. (1982). *Farmacotencia Teórica Práctica*. México: Editorial Continental.

- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F., & Porras, A. (2010). *Tratado de medicina farmacéutica*. Madrid: Médica Panamericana.
- Hidalgo, J. (2011). *Tratado de enología*. México: Mundi Prensa.
- Krutin, P., Nayana, B., Nimish, P., Laxmanbhai, P., Amit, K., Hitesh, N., y otros. (2012). An overview: Aqueous film coating technology on tablets. *International Journal of Pharmaceutical and chemical sciences*, 994-1001.
- Mamani, P., Ruiz, R., & Veiga, M. (2011). *Pectina: usos farmacéuticos y aplicaciones terapéuticas*. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.
- Naca, E., & Flores, O. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. México: Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
- Otzoy, M., & Alvarado, D. (2003). *Búsqueda, colecta, caracterización y determinación del manejo agrícola de cultivos tradicionales de Güisquil (Sechium edule) en la zona sur-occidental de Guatemala*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Reyes, E. (2012). *Estudio del Chayote (Sechium edule)*. México: Universidad Veracruzana.
- Shiga, T., Goncalves, F., Carpita, N., Lajolo, M., & Cordenunsi, B. (2015). Polysaccharide composition of raw and cooked chayote (*Sechium edule* Sw.) fruits and tuberous roots. *Polymers*, 155-165.
- USP XXX, U.S. (2007). *Unites States Pharmacopeial Convention*. Unites States of America.
- Villeda, M. (2012). *Propuesta de producción de cultivos agrícolas para el departamento de Chiquimula, basado en el análisis histórico de las exportaciones de productos y subproductos vegetales hacia El Salvador durante el período 2007-2011*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Villegas, M., Geissler, G., Handal, A., & González, E. (2003). Inmovilización de una peroxidasa de Chayote (*Sechium edule*) y su potencial aplicación en la remoción de sustancias fenólicas en aguas contaminadas. *Revista Internacional de Contaminación ambiental*, 73-81.

### 13. ANEXOS

- **Anexo no. 1** “Resultados obtenidos de las pruebas de granulación en húmedo”

<i>Parámetro</i>	<i>No. de Lote</i>					<i>Promedio</i>
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	
<b>Fluidez (Difícil, Regular, Buena, Excelente)</b>	Difícil	Difícil	Difícil	Difícil	Difícil	<b>Difícil</b>
<b>Ángulo de reposo (<math>\alpha</math>) (Ideal &lt;30°; Aceptable 30°- 50°)</b>	47.65	47.12	47.12	47.12	48.91	<b>47.58 °</b>
<b>% Humedad (&lt;2%)</b>	0.21	0.23	0.33	0.23	0.20	<b>0.24 %</b>
<b>Densidad Aparente</b>	0.91	0.88	0.9	0.86	0.9	<b>0.89</b>

- **Anexo no. 2** “Resultados obtenidos de uniformidad de peso en los lotes de comprimidos”

<i>Repetición</i>	<i>Peso en miligramos</i>				
	<i>Lote 1</i>	<i>Lote 2</i>	<i>Lote 3</i>	<i>Lote 4</i>	<i>Lote 5</i>
1	284.8	258.1	280.0	280.8	260.0
2	278.0	256.7	277.8	277.7	267.2
3	295.4	259.5	287.1	270.8	260.5
4	296.5	261.3	285.6	274.4	265.6
5	283.1	263.4	280.8	278.7	263.3
6	286.6	251.5	284.1	282.7	262.1
7	295.4	257.1	288.9	277.8	262.6
8	272.6	263.1	280.7	279.2	257.7
9	282.3	258.2	282.5	280.3	260.4
10	297.3	263.7	283.4	279.0	265.2
11	287.3	259.9	280.7	286.6	259.5
12	273.7	265.3	280.0	280.2	261.7
13	280.4	265.0	284.1	280.9	260.4
14	292.2	264.7	284.8	276.3	265.5
15	280.5	264.3	278.9	274.2	262.3

16	270.6	260.2	286.6	276.4	263.9
17	281.2	260.4	282.9	277.6	258.9
18	285.2	261.5	280	281.9	261.7
19	283.3	262.3	280	281.6	267.8
20	276.9	262.5	282.8	266.0	263.7
21	288.4	259.7	281.3	273.0	264.2
22	297.4	263.0	285.4	279.3	271.5
23	277.9	260.1	280	282.1	268.1
24	283.9	262.2	284.7	283.9	264.4
25	278.9	262.2	281	282.6	262.3
26	296.0	262.6	282.7	273.7	258.5
27	281.9	261.0	283.0	275.5	259.8
28	278.3	260.6	284.1	280.8	260.0
29	285.9	261.8	285	283.2	261.0
30	282.6	265.9	283	270.5	258.0
<b>Promedio</b>	<b>284.48</b>	<b>261.26</b>	<b>282.73</b>	<b>278.25</b>	<b>262.59</b>

- **Anexo no. 3** “Resultados obtenidos de fuerza de ruptura en los lotes de comprimidos”

<i>Repetición</i>	<i>Fuerza de ruptura en Newtons</i>				
	<i>Lote 1</i>	<i>Lote 2</i>	<i>Lote 3</i>	<i>Lote 4</i>	<i>Lote 5</i>
1	55	45	65	65	50
2	65	45.5	60	60	47.5
3	60	47.5	55	65	45.5
4	47.5	55	65	57.5	47.5
5	57.5	47.5	67.5	55	47.5
6	47.5	45	67.5	57.5	45.5
7	60	45	65	55	45
8	47.5	47.5	65	55	45
9	57.5	45	57.5	55	47.5
10	55	47.5	60	67.5	47.5
11	50	45	67.5	55	42.5
12	42.5	52.5	67.5	62.5	45
13	45	45.5	67.5	62.5	47.5
14	50	52.5	65	62.5	45
15	55	55	60	62.5	47.5
16	50	47.5	62.5	62.5	50
17	45	52.5	67.5	57.5	52.5
18	47.5	47.5	67.5	50	52.5
19	50	57.5	67.5	60	50

20	62.5	55	62.5	65	57.5
<b>Promedio</b>	<b>52.5</b>	<b>49.1</b>	<b>64.1</b>	<b>59.6</b>	<b>47.9</b>

- Anexo no. 4 "Fotografías"

#### 4.1 "Pectinas de güisquil"



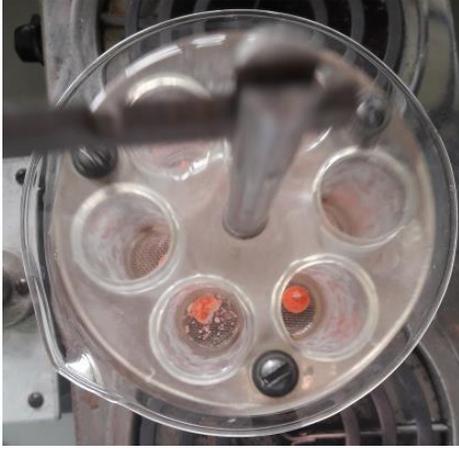
#### 4.2 "Comprimidos recubiertos con solución de pectinas"



#### 4.3 "Comprimido sin cubierta y comprimido con cubierta"



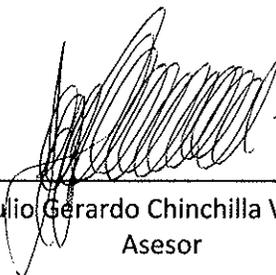
#### 4.4 “Desintegración de los comprimidos recubiertos”





---

Br. María Fernanda Vargas Tenaz  
Tesisista



---

Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi  
Asesor



---

Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives  
Revisor



---

Licda. Raquel Azucena Pérez Obregón  
Directora de Escuela de Química Farmacéutica



---

Ph.D. Rubén Dariel Velásquez Miranda  
Decano